

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THÈSE

329

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par Anna KALMAN,

née le 13 novembre 1912 à Oradea (Roumanie).

CHOLESTEROL ET L'HYPŒSTHESIE
DANS LES ULCERATIONS
CORNÉENNES RÉCIDIVANTES



Président : F. TERRIEN.

Éditions JEL
16 Rue Ernest Cresson
PARIS

058

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THÈSE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par Anna KALMAN,
née le 13 novembre 1912 à Oradea (Roumanie).

CHOLESTEROL ET L'HYPŒSTHESIE DANS LES ULCERATIONS CORNÉENNES RÉCIDIVANTES



Président : F. TERRIEN.

Éditions JEL
16 Rue Ernest Cresson
PARIS

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Clinique médicale..	ABRAMI.
— ...	ALAJOUANINE.
— ...	AUBERTIN.
— ...	BRULE.
— ...	CHABROL.
— ...	CHIRAY.
— ...	DONZELOT.
— ...	DUVOIR.
— ...	LIAN.
— ...	PASTEUR - VAL-
— ...	LERY-RADOT.
— ...	SEZARY.

	MM.
Clinique chirurgicale..	BASSET.
— ...	BROCC.
— ...	CADENAT.
— ...	GATELLIER.
— ...	HEITZ-BOYER.
— ...	MOURE.
— ...	QUENU.
— ...	SCHWARTZ.
— ...	VELTER.
	MM.
Clinique obstétricale..	ECALLE.
— ...	GUENIOT.
— ...	LE LORIER.
— ...	LEVY-SOLAL.
— ...	METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

M.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émis dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucun approbation ni improbation.

A mes PARENTS.

A mon PRESIDENT DE THESE :

M. le Professeur F. TERRIEN,
Professeur de Clinique ophtalmologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Ophtalmologiste de l'Hôtel-Dieu,
Officier de la Légion d'Honneur.

*Avec l'expression de toute notre gratitude pour
l'honneur qu'il nous a fait d'avoir bien voulu
accepter la présidence de cette thèse.*

A mon MAITRE :

M. le Docteur A. CANTONNET,
Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, et qui fit
toujours preuve envers moi d'une indulgente
bonté et à qui je suis heureux de témoigner ici
mon profond attachement et ma grande recon-
naissance.*

A mes MAITRES des Hôpitaux et de la Faculté de Paris.

INTRODUCTION

Depuis plus d'un an que nous fréquentons le service d'ophtalmologie de l'hôpital Laënnec, nous avons eu l'occasion de suivre un certain nombre de malades atteints de kératite récidivante, chez qui l'hypoesthésie cornéenne était manifeste, sans aucune lésion organique d'origine inflammatoire, tumorale, traumatique ou autre pouvant expliquer ce phénomène. D'ailleurs cette hypoesthésie chez les malades en question n'atteignait presque jamais le degré absolu d'anesthésie cornéenne habituelle dans les kératites neuro-paralytiques classiques.

Nous avons pu ainsi délimiter une catégorie de malades, dont la plupart a dépassé la quarantaine et qui, dans des intervalles plus ou moins longs, présentaient des ulcérations, surtout marginales au niveau de leur cornée, sans grandes douleurs, par suite d'une hypoesthésie cornéenne.

Le dosage de cholestérol dans le sang montrait toujours un taux supérieur à 2 gr. et le régime décholestérine et les médications décholestérinantes ont permis de leur rendre la sensibilité cornéenne normale, et dans les cas ainsi traités, et que nous avons pu suivre, les récurrences sont restées absentes. Ce fait a été constaté et mentionné bien avant nous par notre Maître Cantonnet, qui a bien voulu nous permettre de publier dans cette thèse quelques-unes de ses observations personnelles, et qu'il nous est agréable de remercier ici de tous les bons conseils relatifs au sujet de notre travail.

Nous n'avons nullement la prétention de nous aventurer dans l'explication pathogénique de nos observations. Malheureusement, la question de la cholestérolémie, malgré les travaux fort intéressants d'éminents auteurs, est loin d'être résolue. Nous nous contenterons d'un simple enregistrement de faits, qui pourtant paraissent être non comme une simple coïncidence due au hasard, mais comme des phénomènes étroitement liés entre eux, dont le mécanisme intime

et la raison d'être ne peuvent être encore parfaitement expliqués avec nos connaissances actuelles.

Pour commencer, nous résumerons les notions d'aujourd'hui sur la cholestérolémie, puis nous rappellerons en quelques mots l'intérêt de la sensibilité cornéenne et son importance dans les ulcérations kératiques. Enfin, après avoir décrit nos observations, nous conclurons à l'utilité du régime décholestériné dans les cas, pas très rares, que nous avons essayé d'individualiser.

LA CHOLESTEROLEMIE

HISTORIQUE

Depuis Chevreul (1815), qui l'a isolé pour la première fois dans l'organisme, le cholestérol était l'objet de beaucoup de recherches, et à nos jours les expériences se multiplient en vue de mettre en lumière son rôle dans la vie cellulaire, et de démontrer sa signification physiologique et pathologique.

En 1862, Flint a attiré l'attention sur la présence constante de ce corps dans le sang; il pensait, vu la richesse du système nerveux en cholestérol, que les variations de son taux dans le plasma étaient en rapport avec une cytolyse du névraxe.

Son rôle physiologique plus général ne fut soupçonné qu'après 1910 par Chauffard et ses élèves.

Windaus et ses collaborateurs ont élucidé en partie la constitution chimique du cholestérol et ils ont établi ses relations avec les acides biliaires.

Jusqu'à 1911 les méthodes de dosages étaient imparfaites, d'application difficile, et les résultats ainsi obtenus n'avaient pas de pouvoir démonstratif suffisant pour servir comme tests de diagnostic.

Le procédé de dosage proposé par Grigaut a l'avantage d'être facilement applicable à la clinique. Ce même auteur a démontré aussi les principales variations pathologiques du cholestérol dans le sang; son augmentation dans certaines affections dites diathésiques, la diminution de son taux dans les maladies infectieuses, et il a abouti à des conclusions intéressantes, selon lesquelles la présence du cholestérol aide l'organisme dans sa lutte contre les infections, mais son augmentation surtout d'une manière durable dans le sang peut amener divers troubles en rapport avec sa précipitation au niveau de certains tissus (xanthomes, athérome, gérontoxon, plaques rétinienne, etc.).

L'école de Toulouse avait largement contribué aussi, avec

des recherches de premier ordre, à la soutenance de cette question. Aux noms d'Abelous, d'Argaud s'ajoutent ceux de Soula, de Nanta, puis de Ducuing, de Rouzaud. La conception nouvelle de la régulation du cholestérol et l'importance du poumon dans cette régulation se dégagent des travaux effectués par Bouisset, Rouzaud et Dugnard sous l'impulsion de Soula.

Guy Laroche démontrait l'importance de la thyroïde dans le métabolisme du cholestérol. Lemoine, Marcel Labbé et Heitz, puis Aschoff étudièrent les relations entre la cholestérolémie et les maladies des vaisseaux. Leuret consacra des recherches importantes à la cholestérolémie des tuberculeux. Les travaux de Chiray et ceux de Chabrol sur le cholestérol dans les affections biliaires, les travaux de Pailard sur l'hypercholestérolémie en général, permettent de faciliter l'orientation sur le terrain de ce nouveau chapitre de la physiologie.

Les méthodes extrêmement ingénieuses permettent, grâce aux travaux de Loeper, en collaboration avec Lemaire, de savoir si un malade a tendance ou non de faire des précipitations de cholestérol dans ses tissus; ce sont l'intradermoréaction au cholestérol et l'étude du pouvoir cholestérolitique du sérum.

En terminant ce court chapitre d'histoire, nous sommes loin d'avoir énuméré tous les auteurs ayant étudié le problème du cholestérol, problème dont l'étendue et l'importance augmente de jour en jour.

SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

Du point de vue chimique, le cholestérol est le principal type d'un groupe d'alcools polycycliques non saturés désignés sous le nom général de stérols. Sa formule brute est $C_{27}H_{46}O$. Il est un corps blanc, insoluble dans l'eau et les solutions acides ou alcalines, très soluble dans les solvants organiques. Avec sa fonction alcool donne facilement des éthers, dont les plus importants en physiologie sont des éthers d'acides gras (palmitate, oléate, etc.). Par diverses réactions provoquant son isomérisation, puis l'oxydation de certains de ses groupements, il devient l'acide cholalique,

composé auquel on aboutit par réduction des acides biliaires.

Le cholestérol donne des réactions colorées utiles pour sa recherche et son dosage, dont les principales sont la réaction de Salkovski et la réaction de Liebermann.

Sous l'influence des radiations des rayons ultra-violet, il acquiert des propriétés antirachitiques, comparables à l'ergostérol irradié, qui est un corps tout à fait analogue, malgré son origine végétale.

A la lumière des travaux modernes, il paraît parfaitement démontré que le cholestérol est un élément fondamental de toute cellule animale; dans la composition cellulaire il joue non pas par sa quantité, mais surtout par son rapport

avec les acides gras. Le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{ac. gras}}$ nommé par

Mayer et Schaeffer coefficient lipocytyque, sert à régulariser la richesse en eau des tissus. Cette richesse est d'autant plus élevée que le coefficient lipocytyque augmente, c'est-à-dire quand la teneur en cholestérol augmente.

Le cholestérol se présente dans l'économie sous deux états :

Cholestérol fixe, lipide constitutif de tout cytoplasme;

Cholestérol circulant dans les globules rouges et blancs, où il est à l'état libre, qui lui donne la facilité de passer dans le plasma. Dans le plasma il est en partie sous forme d'esthers du cholestérol (oléate, etc.). Le rapport

$\frac{\text{esthers du cholestérol}}{\text{cholestérol total du plasma}}$ est de 60 p. 100 à l'état

normal (Guy Laroche, Grigaut), et peut tomber aux environs de zéro en cas d'ictère grave.

Le taux de cholestérol sanguine est presque toujours en rapport direct avec le taux des lipides; ainsi, d'après Grigaut, le dosage du cholestérol est un indice révélateur de la lipidémie, de même la calcémie est le plus souvent parallèle avec la cholestérolémie.

La teneur des différents organes est très variable; ainsi

Les glandes surrénales sont les plus riches en cholestérol (taux environs de 55 gr. pour 1.000 gr.) ; la substance blanche du cerveau en contient 48 gr. pour 1.000 ; la substance grise 7 gr. pour 1.000. Les autres organes sont plus pauvres en ce corps : 4 gr. 50 pour le poumon ; 3 gr. 50 pour le foie ; 2 gr. 50 pour le pancréas ; 1 gr. 40 pour le cœur, et 0 gr. 75 pour le muscle. Parmi les liquides de l'organisme, dans la bile circulante il y en a 0 gr. 40 pour 1.000 ; dans la bile vésiculaire on en trouve 1 gr. 80.

Dans le sang, il importe de considérer la cholestérolémie clinique, qui exprime la quantité de cholestérol contenue dans un litre de sérum. Cette quantité est constante chez un même sujet en dehors des repas, mais présente des variations importantes selon l'âge et selon les individus ; cependant, on peut dire que le taux normal se trouve entre 1 gr. 30 et 1 gr. 80.

La cholestérolémie totale signifie le poids total du cholestérol dans un litre de sang (plasma plus globules). Quand on parle de cholestérolémie, c'est toujours la cholestérolémie clinique qu'il faut comprendre. Bien entendu, les chiffres ainsi trouvés sont d'une interprétation délicate, n'ont toujours qu'une valeur relative, mais, parallèlement aux autres signes cliniques, ils servent souvent comme guide utile au clinicien.

Déjà Flint (1862) a remarqué qu'il y a plus de cholestérol dans le sang veineux que dans le sang artériel. Mais la teneur en cholestérol des sangs veineux est très variable aussi, suivant les organes traversés : c'est dans la petite circulation par une fonction pulmonaire que la cholestérolémie est ramenée à sa normale fixe. Ces variations ne donnent aucune cause d'erreur, étant donné que c'est toujours dans les veines de la même région qu'on effectue le prélèvement.

L'origine du cholestérol de l'économie se trouve d'une part dans la cholestérogénèse, qui est une propriété générale du cytoplasma, et qui chez les êtres supérieurs se produit en particulier au niveau du système reticulo-endothélial (rate), d'autre part dans l'apport exogène (alimentaire), qui ne dépasse pas en général 1 gr. par 24 heures ; mais il faut mentionner aussi l'apport alimentaire des graisses, qui peuvent être facilement transformées en cholestérol, surtout par le foie et la rate. Ainsi, avec Chauffard, Guy-Laroche, Gignat, on peut distinguer trois grandes variétés d'hypercholestérolémie en pathologie :

1° Hypercholestérolémie **active**, par hyperproduction surtout d'origine surrénale;

2° Hypercholestérolémie **passive** par retention de nature hépatique;

3° Hypercholestérolémie **alimentaire**.

L'élimination du cholestérol est minime, sa voie de dérivation la plus importante est la voie biliaire, où il passe sous forme de sels biliaires qui sont réabsorbés en grande partie au niveau de l'intestin. Il paraît que l'organisme tend à conserver la plus grande partie de son cholestérol (Castaigne).

De l'étude des variations physiologiques de la teneur du sang en cholestérol résultent des notions qui permettent d'éliminer un certain nombre de causes d'erreurs dues à ces variations.

L'âge constitue un de ces facteurs. D'après les expériences de Shope sur le veau, le cholestérol sanguin augmente rapidement pendant une courte période à partir de la naissance. On observe ensuite un déclin graduel à mesure que l'animal avance en âge. Chez l'homme la cholestérolémie augmente progressivement de nouveau après 50 ans. L'alimentation influe aussi sur la cholestérolémie. L'absorption d'aliments riches en cholestérol ou en matières grasses augmente la cholestérolémie. Chez l'homme le taux dans le sang présente dans la journée 2 ou 3 maxima suivant qu'il y a 2 ou 3 repas. Ils se manifestent 6 ou 8 heures après l'ingestion des aliments.

La constitution influencerait ce taux; chez les sujets à types hypersthéniques se verrait une cholestérolémie relativement élevée, tandis que chez les asthéniques il serait en général bas. Le travail musculaire progressif et prolongé s'accompagne d'une augmentation de cholestérol sanguin.

La grossesse est une cause importante d'hypercholestérolémie qui serait supérieure à 2 gr. par litre pendant les 7 premiers mois; elle atteindrait 2 gr. 45 pendant les deux dernières. Gonalon a signalé au cours de la menstruation l'existence d'une hypercholestérolémie qui commencerait quelques jours avant les règles et reviendrait à la normale avec la fin de celles-ci.

En pratique, la prise de sang devra être toujours faite dans des conditions identiques, après le repos de nuit, le sujet étant à jeun.

D'après Castaigne, les malades qui ont une hypercholestérolémie durable dépassant 2 gr. peuvent être divisées en plusieurs catégories :

a) **Maladies où l'hypercholestérolémie est constante :**

— Néphrose lipoïdique, type de l'augmentation parallèle du cholestérol avec les graisses, et qui atteint des taux particulièrement élevés (10 gr. et plus) ;

— Certaines maladies du foie et des voies biliaires :

Ictère par rétention où la cholestérolémie dépasse presque toujours 3 gr. ;

Hypohépaties, insuffisance hépatique sans ictère, mais ici le taux ne paraît pas être parallèle à l'intensité de l'insuffisance hépatique.

Dans ces cas, c'est le rapport
$$\frac{\text{esthers du cholestérol}}{\text{cholestérol}}$$

qui est le plus démonstratif, dont la baisse indique assez fidèlement le degré de l'insuffisance hépatique.

— Diathèse arthritique, s'accompagne d'hypercholestérolémie plus ou moins accentuée et le dosage de cholestérol est un élément de diagnostic important dans tous les cas de ralentissement de la nutrition.

b) **Maladies où l'hypercholestérolémie est fréquente mais non constante.** Dans ces cas c'est plutôt un élément de pronostic non de diagnostic :

— Néphrite chronique urémigène, le cholestérol joue ici un rôle important dans la production des lésions rétinien-

— Artério-sclérose, artérites chroniques aortites ;

— Diabète ;

— Lithiase biliaire ;

Dans tous les cas d'hypercholestérolémie il faut distinguer deux types très différents :

Hypercholestérolémie sans tendance à la précipitation. ;

L'élévation du taux de cholestérol s'accompagnant d'une tendance précipitante.

Chauffard a constaté sans pouvoir établir une règle absolue que l'hypercholestérolémie prédispose plus à l'une ou à l'autre des localisations suivant son origine. Alors que l'hypercholestérolémie de la grossesse amène souvent des cal-

culs biliaires et la rétinite, celle de la fièvre typhoïde pré-dispose spécialement à la lithiase, celle des hépatiques entraîne le plus souvent des xanthomes, celle des néphrétiques des lésions oculaires et artérielles, celle des artério-scléreux l'athérome et l'arc sénile.

Quoiqu'il en soit, les causes et le mécanisme de l'hypercholestérolémie sont très variés. La signification pathogénique de cet état nécessite une interprétation dans chaque cas. Mais bien interprété cette notion comporte un intérêt pratique considérable étant donné les moyens thérapeutiques efficaces et assez simples par lesquels on peut lutter contre une hypercholestérolémie indésirable.

CHOLESTEROLEMIE ET AFFECTIONS OCULAIRES

Dans les cas de déséquilibre humoral, ou l'excès de cholestérol circulant a une tendance à se déposer au niveau des tissus, l'appareil oculaire constitue un lieu de fixation électif, tant dans ses parties nobles (rétine, vitré), que dans son système dioptrique (cornée, cristallin), et son appareil de protection (paupières).

Le xanthelasma peut être considéré avec Chauffard comme un tophus cholestérolique.

Le gérontoxon ou arc sénile est formé par un dépôt de cholestérol dans l'épaisseur des lames de la cornée. Le siège périphérique de l'infiltration à proximité des arcades vasculaires montre bien qu'il s'agit d'un dépôt local par dialyse lente et non par dégénérescence.

Dans la cataracte sénile non compliquée « le cristallin se trouve transformé en une masse grumeleuse formée par des globules de Morgagni, des granulations graisseuses, des restes de fibres cristalliniennes, et de la sérosité albumineuse, etc. Peu à peu la bouillie cristallinienne peut se résorber en partie, souvent il se dépose dans son intérieur des cristaux de cholestérol et des sels de chaux ». (F. Terrien).

Le synchisis étincelant résulte de la précipitation de paillettes de cholestérol dans le vitré.

Dans les rétinites à plaques blanches des brightiques, des

diabétiques, des femmes enceintes albuminuriques on trouve le cholestérol dans une proportion notable au niveau des lésions révélées par l'ophtalmoscope.

Certains cas de kératites neuro-paralytique ou plus exactement certains ulcères cornéens liés à une anesthésie ou l'hypoesthésie dont nous donnerons plus loin quelques observations, peuvent être rangés dans le même ordre de faits si nous émettons l'hypothèse suivante : le cholestérol se dépose dans le ganglion ciliaire et donne de l'hypoesthésie cornéenne, il se dépose dans la cornée pour le gérontexon, dans le cristallin pour le cataracte, dans l'aorte pour l'athérome, dans le vésicule pour les calculs, etc. C'est ce cholestérol qui gêne le fonctionnement du ganglion ciliaire et provoque la diminution de la sensibilité cornéenne.

LA SENSIBILITE CORNEENNE

Notions d'anatomie :

L'innervation de la cornée est assurée par les **nerfs ciliaires longs** venant directement du nerf nasal, et par les **nerfs ciliaires courts**, qui naissent apparemment du ganglion ciliaire, mais qui sont aussi en réalité la continuation des

Le ganglion ciliaire semble être un relais pour toute fibre nerveuse participant à l'innervation du globe, les nerfs ciliaires longs exceptés.

Les nerfs ciliaires longs et courts se subdivisent en rameaux fins et multiples qui pénètrent la sclérotique au pôle postérieur du globe, déterminant des petits orifices tout autour de l'émergence du nerf optique. Cette zone parsemée de petits pertuis constitue l'*area cribrosa*.

De là ils se rendent au segment antérieur du globe. Ils traversent à nouveau la sclérotique à 5 m/m de la cornée et en cheminant dans l'épaisseur du limbe ils s'épanouissent en leurs rameaux terminaux. Ces rameaux terminaux se distinguent par leur destination, les uns vont à la conjonctive, les autres à la cornée. Selon la description classique, ceux qui sont destinés à la cornée forment dans cette membrane de riches plexus et finalement se terminent dans l'épaisseur de l'épithélium.

La sensibilité cornéenne douloureuse, tactile et thermique a été bien étudiée par un grand nombre d'auteurs français et étrangers. L'interprétation de cette sensibilité a donné lieu à beaucoup de discussions et des esthésiomètres très sensibles ont été construits pour différencier la sensibilité douloureuse de la sensibilité tactile. Au point de vue thermique, seul le froid produit une sensation de température spécifique; le chaud jusqu'à un certain degré donne une sensation neutre; une température assez élevée provoque une sensation douloureuse.

En clinique, dans la recherche de la sensibilité cornéenne, les réflexes donnent une indication très utile, quoique indirecte. Il faut ainsi noter le clignotement des paupières, le réflexe lacrymal, le réflexe vaso-dilatateur des vaisseaux ciliaires et conjonctivaux donnant une injection plus ou moins intense du globe, le réflexe constricteur de la pupille par afflux du sang dans l'iris (Spalitter et Consiglio), l'arrêt ou ralentissement de la respiration, le réflexe de Solder, qui consiste dans le fait que, pendant l'irritation de la cornée, il se produit une contraction du muscle ptérygoïdien interne amenant une projection de la mâchoire au côté opposé.

Variations physiologiques et pathologiques

de la sensibilité cornéenne :

La sensibilité cornéenne selon les travaux de Kruchmann diminue, avec l'âge. Normalement le centre est un peu moins sensible que la région du limbe. L'œil sénile garde au niveau du centre de la cornée une sensibilité marquée, mais qui diminue progressivement vers le limbe. Les différences entre la sensibilité centrale et périphérique sont beaucoup plus marquées chez les sujets porteurs d'un **gérontoxon**.

Les **sections** cornéennes amènent une diminution temporaire de la sensibilité au niveau du lambeau cornéen. La sensibilité réapparaît progressivement et devient normale habituellement au bout de 4 à 5 mois.

Les **anesthésiques locaux** suppriment la sensibilité d'une façon plus ou moins intense selon la posologie.

Dans le **glaucome**, la diminution de la sensibilité cornéenne paraît être fonction de l'augmentation de la tension

oculaire. Plus l'œil est dur, plus il est insensible. De ce fait il résulte logiquement que l'atropine, l'adrénaline diminuent la sensibilité, et la pilocarpine et l'ésérine l'augmentent.

Dans les affections cornéennes il y a presque toujours une modification de la sensibilité en cas de lésions interstitielles; l'abaissement de la sensibilité est proportionnel au degré d'opacité cornéenne, la sensibilité reparaît avec la néoformation des vaisseaux, et cela d'autant plus que les vaisseaux sont plus nombreux; jamais la sensibilité ne revient sur une taie ancienne de la cornée ou la cicatrice d'un ulcère.

Dans les **ulcérations superficielles**, il y a hypoesthésie plus ou moins marquée autour de l'ulcère s'il est infiltré.

L'ulcère lui-même présente un certain degré d'anesthésie qui semble croître de la périphérie au centre et avec Cerise nous pouvons dire : « Moins l'hypoesthésie s'étend sur le pourtour de l'ulcère, plus celui-ci est sensible au traitement qu'on lui fera subir et plus rapidement la guérison peut être espérée. »

Les **troubles trophiques** dont la kératite neuro-paralytique est le type classique est sous la dépendance de lésions nerveuses, soit évidentes, soit latentes. Ce syndrome est caractérisé par une anesthésie de la cornée suivie d'ulcérations.

Dans les maladies nerveuses il n'y a pas de troubles de la sensibilité cornéenne, sauf dans les cas où le trijumeau est atteint.

Dans l'hystérie on peut observer des troubles sensitifs très disparates au niveau de la cornée.

Le rôle de l'**état général** paraît avoir une certaine importance dans quelques cas d'hypoesthésie cornéenne donnant lieu à des kératites.

Il y a une prédisposition notable à l'ulcère cornéen non infiltré transparent à localisation généralement périphérique chez les gens surmenés ou mal nourris. C'est en général une ulcération plutôt qu'un ulcère vrai, parfois sous la forme de dépoli épithélial très superficiel s'accompagnant de rougeur périkeratique légère et de peu de réaction locale en relation avec une hypoesthésie cornéenne. Avec Cantonnet, nous pouvons supposer que dans ces cas le ganglion ciliaire (centre de la nutrition de la cornée, point de départ des nerfs trophiques cornéens) fonctionne mal par artériosclérose, par lésions syphilitiques, ou par excès de cholestérol. L'excès de cholestérol a son importance pour le gan-

glion ciliaire, car bien avant nous Cantonnet a observé plusieurs cas de kératites neuro-paralytiques vraies présenter 4 gr. 20, 3 gr. 80, 3 gr. 20, etc., de cholestérol dans le sang avec B. W. toujours négatif et sans aucun signe clinique permettant de penser à la syphilis, et où le traitement décholestésinisant a donné des résultats inattendus.

A ce tableau clinique nous pouvons rapprocher celui de l'ulcération récidivante, dont le principal caractère est d'être à cause indéterminée et se coïncider avec une baisse de sensibilité cornéenne. Selon la description de Cerise, il s'agit d'individus ayant reçu un traumatisme insignifiant, ayant déterminé une première fissure épithéliale. Elle se prolonge peut-être un peu plus que de coutume, guérit pour réapparaître à nouveau sans cause apparente. La crise nouvelle s'annonce par quelques douleurs qui, sans l'acuité de celles de l'herpès névralgique, ont souvent des caractères intenses.

Ici, nous ne pouvons que soupçonner le rôle du cholestérol, tout au moins dans quelques cas, car nous ne savons pas si des dosages ont été faits en ce sens.

Quelle que soit l'origine de l'hypoesthésie cornéenne, la constatation de ce signe au cours d'une ulcération cornéenne à une valeur pronostique. Au niveau de l'hypoesthésie se crée un point faible qui sera toujours le premier à souffrir des atteintes variées. Sur les taies anesthésiques, se greffent fréquemment de nouveaux ulcères. De même, comme nous l'avons déjà cité : moins l'hypoesthésie s'étend autour de l'ulcère, plus la guérison rapide peut être espérée

L'HYPERCHOLESTEROLEMIE ET L'ULCERE CORNEEN

Après avoir rappelé les notions fondamentales actuellement connues sur la signification de la cholestérolémie, après le résumé, des connaissances concernant le rôle de la sensibilité cornéenne dans les ulcérations trophiques, nous croyons utile d'insister encore une fois sur certaines coexistances de faits que nous avons plusieurs fois constatées, et que nous pensons être liés entre eux par des chaînes plus solides que de simples coïncidences.

En présence des cas dont nous citerons quelques-uns ci-après, et dans lesquels l'hypoesthésie cornéenne, générateur de l'ulcère paraît être en rapport étroit avec l'hypercholestérinémie, car la décholestérinisation seule permet d'obtenir une guérison, nous sommes obligés de faire la distinction entre l'ulcère cornéen, d'origine locale par traumatisme, par conjonctivite, par lésion lacrymale, etc., et entre les ulcères dont la cause se trouve dans un état général morbide. Dans ce dernier cas, il s'agit le plus souvent de kératites à localisation périphérique, c'est plutôt une exulcération qu'un ulcère vrai, parfois sous forme de dépoli épithélial, très superficiel s'accompagnant de cercle rouge péri-kératique léger, peu de blépharospasme, peu de larmoiement réflexe, presque pas de photophobie. Cette faible réaction locale tient en général à **une hypoesthésie de la cornée.**

Avec Cantonnet, nous pouvons supposer que dans ces cas le ganglion ciliaire, centre de la nutrition de la cornée et relais important des nerfs trophiques cornéens, fonctionne mal par artério-sclérose, par syphilis ou par excès de cholestérol. Vu les nombreux cas où nous n'avons trouvé aucun signe permettant de penser à la syphilis, et où la cholestérolémie étant manifeste, médication et régime décholestérinisant ont donné des succès, nous admettons que le rôle de l'excès cholestérolique a une importance non négligeable. L'hypothèse que nous avons déjà citée, que le cholestérol se dépose dans le ganglion ciliaire et donne de l'hypoesthésie cornéenne, comme en se déposant dans la cornée donne le gérontoxon, dans le cristallin la cataracte, dans l'aorte l'athérome, et dans la vésicule biliaire les calculs, peut être acceptée malgré que nous n'avons pas encore la confirmation anatomo-pathologique.

La cornée ainsi hypoesthésiée se défend mal contre les traumatismes extérieurs; une conjonctivite banale, un coup de froid viennent exalter la virulence des agents saprophytes du cul-de-sac conjonctival et la kératite se déclare.

Cette notion sur le rôle du terrain à côté des causes locales est importante pour la bonne conduite de la thérapeutique. Et une guérison solide ne pourra être obtenue que si on ajoute au traitement local une médication pour modifier le terrain déficient.

TRAITEMENT

Comme il résulte logiquement de ce que nous avons dit dans le chapitre précédent, la thérapeutique des kératites liées à des troubles métaboliques du cholestérol se divise en deux parties :

1° Thérapeutique locale :

Le traitement de ces ulcérations est d'abord local : atropine, pommade iodoformée ou au nitrate d'argent, vaccins en applications locales sous forme de pommades. Quelquefois, si l'hypoesthésie est très accentuée, on pourra faire une blépharoraphie temporaire. Mais surtout l'ionisation au sulfate de zinc en solution à 1/400 avec une très faible intensité selon la méthode de Cantonnet donne de très bons résultats en désinfectant l'ulcère en profondeur.

2° Thérapeutique générale :

Le régime alimentaire se résume dans la suppression et la réduction des aliments riches en cholestérol.

Les graisses doivent être réduites, car elles sont susceptibles de fournir du cholestérol par synthèse dans l'organisme.

On peut autoriser du beurre cru en petite quantité. Le lait sera écrémé. Les légumineuses : haricots, petits pois, lentilles, seront permis à faibles doses. Pas de cacao, ni chocolat, pas de liqueurs. Le vin sera coupé d'eau.

Médications spéciales :

Deux buts principaux sont à viser :

- a) Favoriser l'élimination du cholestérol;
- b) Diminuer la cholestérogénèse dans l'organisme.

Donner des cholagogues :

Sulfate de soude, 5 gr. par jour, trois jours de suite (Loeper et Binet).

Nous donnons ici la formule que nous prescrivons souvent à l'hôpital :

Bicarbonat de soude : 6 gr.

Sulfate de soude : 5 gr.

Phosphate de soude : 4 gr.

Salicylate de soude, benzoate de soude : àâ, 3 gr.

Eau distillée : 1 litre.

Prendre pendant 20 jours par mois pendant trois mois un verre à bordeaux le matin à jeun et le soir une demi-heure avant le repas.

Les extraits de feuille d'artichaut, dont il existe diverses préparations spécialisées ont fourni à de nombreux auteurs des résultats très encourageants.

Les cures de Vichy, les eaux de Châtel-Guyon et de Brides sont excellentes.

Labbé et Tamalet ont vu le cholestérol du sang passer de 2 gr. 50 et 3 gr. à 1 gr. 5 après un traitement insulinique de 14 jours.

La cure insulinique sera établie selon la façon habituelle : injections sous-cutanées avant les 2 principaux repas. La dose d'insuline variera selon les cas. 15-20 unités cliniques par jour en général suffisent; la cure sera poursuivie pendant 10-15 jours.

Des dosages de cholestérol à intervalles réguliers donnent des indications pour le conduit thérapeutique ultérieur.

OBSERVATIONS

M. Ch..., 68 ans.

Le 2 septembre 1929 vient avec une petite ulcération au niveau du limbe à 1 heure, de l'œil droit. L'ulcère prend légèrement la fluorescéine; cercle périkeratique. Cornée hypoesthésique non seulement autour de l'ulcère, mais dans toute son étendue, pas de photophobie marquée.

OD : voies lacrymales peu perméables.

OG : reflux après lavages des voies lacrymales.

VOD 8/10 non améliorabile.

VOG 10/10 sv.

Le 4 septembre l'ulcération périphérique persiste; injection périkeratique, conjonctivite aiguë.

Le 7 septembre état stationnaire.

Dosage de cholestérol sanguin : 2,90.

Mangeait beaucoup d'œufs, on prescrit un régime décholestérolisé.

Le 9 septembre on commence une série de ionisation au sulfate de zinc.

Le 13 septembre, cornée de l'œil droit hypoesthésique, voies lacrymales perméables de ce côté.

Le 2 octobre, amélioration notable, l'ulcération est disparue, persistance d'une conjonctivite folliculaire du cul-de-sac inférieur au niveau de l'œil droit. La sensibilité cornéenne est presque normale.

VOD 8/10 non améliorabile.

VOG 10/10 sv.

Le malade étant nettement amélioré ne revient plus jusqu'au 13 mars 1930; quand il retourne pour se faire soigner, car l'ulcération marginale de sa cornée droite est réapparue. On apprend qu'il n'a pas suivi le régime décholestérolisé depuis sa guérison et un dosage de cholestérol révèle un taux de 3 gr. dans son sang.

Hypoesthésie cornéenne de l'œil droit, réaction périkeratique, pas de gêne notable, son acuité visuelle persiste à

8/10; prescription de régime décholestérinée. Potion à base de sulfate de soude, nouvelle série de ionisation au sulfate de zinc. Dans quelques jours, grosse amélioration, et au bout de deux semaines le malade ne revient plus, probablement parce qu'il se sent guéri :

Le 16 avril 1931, on le revoit de nouveau avec les mêmes lésions exactement que précédemment, mais cette fois-ci au niveau de l'œil gauche. Kératite marginale, cornée peu sensible, légère injection périkeratique, pas de photophobie, acuité visuelle un peu diminuée : 9/10 faible de l'œil gauche, 8/10 de l'œil droit. Dosage de cholestérol 2,90. On reprend le régime, et médication cholestérolitique, ainsi que les ionisations et après un mois de traitement tout rentre de nouveau en ordre.

Le 20 février 1934, récidence de l'ulcération cornéenne de l'œil gauche accompagnée des mêmes phénomènes que dans les deux reprises précédentes.

Le dosage de cholestérol n'a pas été fait, mais sous le régime décholestérolé et l'ionisation, tout s'arrange très rapidement. L'acuité visuelle reste bonne (OD 8/10 — OG 9/10).

Le 18 janvier 1936, nous le revoyons encore une fois, avec kératite marginale, hypoesthésie cornéenne de l'œil droit. Pas de réactions fonctionnelles marquées, acuité visuelle :

OD 7/10 non améliorable.

OG 9/10 sv.

Les voies lacrymales sont perméables des deux côtés.

Cholestérolémie : 3 gr. 5.

Régime : ionisation au sulfate de zinc.

Le 7 février, état stationnaire.

..Le 12 février, grosse amélioration, acuité OD 8/10, plus de rougeur périkeratique.

La fluorescéine n'adhère plus au niveau de l'ulcère.

Mile C. M..., 67 ans.

Nous la voyons le 4 février 1936 avec tégument dépoli étendu de la cornée de l'œil droit, accompagné de cercle périkeratique, larmoiement, légère photophobie.

La sensibilité cornéenne est nettement diminuée. Acuité visuelle très diminuée : 2/10 de l'œil droit, 6/10 de l'œil

gauche; de ce côté on découvre quelques opacités du cristallin. Les voies lacrymales sont perméables des deux côtés.

Ionisation au sulfate de zinc de l'œil droit.

Le 13 février 1936, l'hypoesthésie cornéenne est plus accentuée. Dépôli cornéen persiste au niveau de l'œil droit et apparaît sur la cornée gauche.

Dosage de Cholestérol du sang : 2 gr. 80.

Régime et médication décholestérinisants.

Le 17 février : amélioration considérable, plus de larmoiement, cornée OD s'éclaircit.

Le 19 février : guérison apparente.

Acuité visuelle : OD 5/10, OG 6/10.

Sensibilité cornéenne très améliorée des deux côtés.

Le 24 mars, après une série d'injections d'extrait d'artichaut (sous forme d'une spécialité), un nouvel dosage de cholestérol sanguin montre une diminution remarquable par rapport au taux précédent : 1 gr. 80 actuellement. La sensibilité cornéenne est normale. Guérison.

Mme B..., 47 ans.

Le 7 octobre 1933 : opérée de fibrôme il y a trois mois, présente actuellement une ulcération cornéenne diffuse de l'œil gauche, cercle périkeratique, larmoiement, peu de photophobie, sensibilité cornéenne un peu diminuée; acuité très basse : 1/10 OD.

Le 16 octobre 1933, l'hypoesthésie cornéenne persiste ainsi que l'ulcération. Ionisation au sulfate de zinc. Tension artérielle 22-13. Foie malade. Malgré qu'on n'a pas fait de dosage de cholestérol, on la met au régime décholestérolé. Tension oculaire normale.

2 novembre 1933 : abcès cornéen avec ulcération de l'œil gauche, léger hypopion.

Le 6 novembre 1933 : va mieux.

Le 27 mai 1934 : léger cercle périkeratique OG, l'ulcération se cicatrise; sensibilité cornéenne faible, une série de 6 ionisations au sulfate de zinc.

Le 14 juin 1934, taie sur la cornée gauche à la place de l'ulcère. Plus de réaction périkeratique. Sensibilité améliorée autour de la taie.

Le 20 octobre 1934 : prend de nouveau la fluorescéine au centre de la cornée. Taie réchauffée. Hypoesthésie cornéenne OG. Ionisation au sulfate de zinc.

Le 27 novembre 1934 : OG dépoli épithélial, peu de douleurs, injection périkeratique, sensibilité très diminuée.

Cholestérolémie : 3 gr. 33; on reprend de nouveau le régime et la médication décholestérinisants; on continue les ionisations au sulfate de zinc.

Le 4 janvier 1935 : taie blanche, entourée d'une bonne sensibilité cornéenne; la poussée de kératite paraît être complètement refroidie. Acuité très basse, à cause de la taie centrale. Guérison.

Mme T..., 60 ans.

Le 1^{er} février 1935 : taie réchauffée OD, depuis quelques jours; sensibilité très diminuée sur toute la surface cornéenne.

Cercle périkeratique très discret.

Larmolement. Voies lacrymales perméables. Un peu de conjunctivite subaiguë. Acuité visuelle de l'œil droit très basse (moins de 1/10) à cause de la taie centrale.

Cholestérolémie : 3 gr. 33; régime décholestérolé; une série de 10 ionisations au sulfate de zinc.

Le 13 mai 1935, la fluorescéine n'adhère plus à la place de l'ulcère. Taie étendue, mais la poussée de kératite est terminée. L'acuité reste faible par la présence de la taie.

M. P..., 34 ans.

Nous le voyons pour la première fois le 14 novembre 1935.

Il a eu une brûlure de la cornée de l'œil droit le 24 juillet 1935.

Opacité cornéenne diffuse, plus dense au centre (OD). Ne prend pas la fluorescéine.

La sensibilité de la cornée est très diminuée. OD voit la main à 20 cm. OG 10/10 sv.

B. W. négatif.

Cholestérolémie : 2 gr. 30.

Le 20 décembre 1935 : OD, très léger cercle périkeratique, ulcère central, prenant fortement la fluorescéine,

vascularisation périphérique de la cornée, un peu de photophobie, douleurs assez marquées.

Ionisation au sulfate de zinc, atropine, iris réagit bien.

Régime décholestérolé.

Le 30 décembre 1935, état stationnaire, chauffage au galvano de l'ulcère.

Le 3 janvier 1936, plus d'injection périkeratique. La fluorescéine n'adhère pas. Les douleurs sont disparues. Il persiste une taie diffuse qui gêne fortement la vision.

M. L..., 40 ans.

Vient consulter le 11 mai 1934 pour dépoli cornéen de l'œil droit périphérique, de 5 à 6 heures.

Injection périkeratique, mais pas de photophobie, pas de larmoiement. La sensibilité cornéenne est diminuée. L'iris réagit bien à la lumière; la chambre antérieure est transparente. L'acuité est bien conservée. OD 9/10, OG 10/10.

On apprend qu'il a un foie délicat, souffre de temps en temps de crises vésiculaires; il a une anorexie pour les graisses.

B. W. négatif.

Cholestérolémie : 2 gr. 95.

On lui prescrit une cure décholestérolisante et en même temps on commence une série de 7 ionisations au sulfate de zinc.

Le 15 mai : amélioration notable de dépoli, cornéenne tend à se limiter, moins d'injection périkeratique.

Le 18 mai : guérison de la lésion cornéenne. Acuité : 10/10.

La cornée droite moins sensible que la gauche.

Revient consulter le 3 avril 1936 avec une ulcération du limbe de l'œil droit qui s'étend de 6 à 8 heures. Injection périkeratique.

Acuité : 10/10 des deux yeux.

Dosage de cholestérol dans le sang : 2 gr. 60.

Nous reprenons le régime décholestérolé.

Le malade est actuellement en traitement.

CONCLUSIONS

1° Il est actuellement bien démontré que dans les cas où les humeurs de l'organisme ont une tendance à précipiter le cholestérol circulant, l'œil et ses enveloppes constituent un lieu de fixation électif pour cette substance.

2° Certains ulcères cornéens liés à une hypoesthésie de cette membrane paraissent être en rapport avec une hypercholestérolémie, car toute lésion syphilitique, inflammatoire, tumorale ou traumatique est absente, et le régime décholestérolé, associé à la médication décholestérolisante, permet d'améliorer la sensibilité cornéenne déficiente, et par conséquent de guérir l'ulcère.

3° En présence d'une kératite coexistante avec une hypoesthésie cornéenne non explicable, et particulièrement s'il s'agit d'un sujet ayant dépassé la quarantaine, un dosage de cholestérol sanguin s'impose. En cas d'hypercholestérolémie, une décholestérolisation a beaucoup de chances de hâter la guérison de l'ulcère et surtout d'éviter les récidives, en augmentant la sensibilité cornéenne.

4° L'ionisation au sulfate de zinc est indiquée dans ces ulcérations avec hypoesthésie cornéenne.

*Le Cholestérol et l'Hypoesthésie
dans les Ulcérations Cornéennes Récidivantes,*

Thèse
par Anna KALMAN,
née le 13 novembre 1912 à Oradea (Roumanie).

Président : F. TERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur :
CHARLETY.

Le Doyen :
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ch. Achard.* — Taux de cholestérol contenu dans les aliments. (Archives Maladies de l'appareil digestif, oct. 1934.)
- Allesandri.* — Quelques recherches sur la cholestérinémie de l'homme dans diverses conditions morbides (Riforma Med., 19 nov. 1921.)
- Alonso et Isola.* — Sur la pathogénie de la kératite neuro-paralytique. (Rev. d'Oto-Neuro-Ophtal., juin 1928.)
- R. Argaud et Soula.* — Rapports morphologiques et signification physiologique de la cholestérinémie. (Pratique Médicale Française, V, 1926, pages 401-412.)
- Arning E. et Lippmann.* — Essentielle cholestérinämie mit Xanthombildung. (Zeitsch. f. Klin. Med., LXXXIX, 1920, page 107.)
- E. Azerad et Deparis.* — Traitement de l'hypercholestérinémie et des hypercholestérinies locales. (Bulletin gén. de thérapeutique, T. 185, 1934.)
- L. Blanc.* — La cholestérinémie, ses variations physiologiques et pathologiques. (Thèse Marseille, 1930-31.)
- Bouisset et Soula.* — Poumon et régulation cholestérinémique. (Soc. de Biol., 20 oct. 1928.)
- L. Briant.* — Du rôle de la cholestérine et de l'hypercholestérinémie en pathologie oculaire. (Thèse de Paris, 1930.)
- Cantonnet.* — Les kératites neuro-paralytiques. (Rev. gén. de clin. et ther., Paris, 1914, XXVIII.) — Ulcère cornéen et état général. (La Science méd. pratique, 15 février 1934.)
- I. Castaigne.* — La complexité de l'interprétation de la cholestérolémie en clinique humaine. (Le Journal Médical français, n° 2, février 1935.)
- L. Cerise.* — De la sensibilité cornéenne. (Thèse Paris, 1908.) — L'anesthésie pathologique de la cornée. (Bull. de la Soc. d'Opht. de Paris, nov. 1931.)
- Chauffard, Laroche et Grigaut.* — La cholestérine à l'état normal et pathologique. (Annales de Médecine 1920-1922, n°s 2, 3 et 5). — Cycle de la cholestérinémie. (Ann. de Méd., sept., 1923.)
- Colombier.* — La cholestérinémie. (Thèse de Toulouse, 1924.)
- M. Debray-Codounis.* — Influence des injections de pepsine sur le cholestérol sanguin. (Le Journal Médical français, n° 2, février 1935.)
- Duverger-Lampert.* — Kératites superficielles et profondes. (Arch. d'Ophtal., 1922.)
- Feigl I.* — Ueber Cholesterinämie. (Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med., XI, 1920.)
- G. Fischer.* — La gerontoxon est essentiellement fonction de la cholestérinémie. (Concours méd., n° 20, 19 V 1935.)
- Franceschetti.* — Erosions récidivantes. (Zeitschr. f. Augenh., 1920, page 309.)

- Gerlorzy.* — Klinische und experimentelle Angaben über Cholesterin und Lecithin. (Knl. Gesellschaft der Aerzte in Budapest, 28 janv. 1928.)
- Joël.* — L'arc cornéen chez de jeunes sujets; contribution à l'étude de l'hyperchol. et des dépôts de lipoides. (Klin. Woch., 12 février 1924.)
- Labbé et Tamalet.* — Action de l'insuline sur l'hypercholestérinémie diabétique. (Bull. et mém. soc. méd. des hôp. de Paris, 14 nov. 1924, p. 1554.)
- G. Laroche-Grigaut.* — La cholestérolémie. Métabolisme clinique-thérapeutique. (Jour. Méd. français, n° 2, février 1935.)
- G. Laroche.* — Le traitement de l'hypercholestérinémie. (J. des praticiens, 8 fév. 1930, n° 6, p. 81.)
- G. Lemoine.* — Régime alimentaire et cholestérine. (Revue moderne de médec. et de chirurgie, n° 3, mars 1935.)
- Leupold et Bogendoerfer.* — Die Bedeutung des Cholesterins bei Infectionen. (Deutsch. Arch. Klin. Med., CXL, 1922.)
- M. Loeper-H. Lemaire-Degos.* — Cholestérinémie et cholestérolyse. (Le Journal Médical français, sept. 1930.)
- Merigot de Treigny et R. Imel.* — Réflexions à propos de certaines formes de kératites. (Annal. d'ocul., mars 1925.)
- H. Paillard.* — Les maladies par excès de cholestérine. (Journal Méd. franç., janvier 1934.)
- Porak.* — Corrélation de la cholestérinémie et du pronostic dans certaines conditions cliniques et expérimentales. (C.R. Soc. de Biol., LXXVIII, 1929.)
- M. Roch.* — La cholestérinémie. (Rev. Méd. de la Suisse Romande, XXXII, 1912.)
- Rouraud.* — Cholestérinémie et diabète. (Soc. de Biol., 19 mai 1923.)
- O. Schopfer.* — Ueber trophoneurotische steigerung des ziliengewachstums bei Keralitis Neuroparalytica. Klin. Monatsl. f. Augenh., 82, 21 juin 1929.)
- Sokolow.* — Contribution à l'étude de l'origine de la cholestérinémie. (Presse Médicale, n° 88, 1923.)
- C. Soula.* — Introduction physiologique à l'étude de la cholestérolémie. (Le Journal Méd. franç., n° 2, février 1935.)
- F. Terrien.* — La kératite neuro-paralytique. (Rev. gén. de clin. et de therap., 1906, XX.) — Ophtalmologie (Précis d'). 1924.
- Willemin.* — Les conditions de développement des ulcérations trophiques. (Thèse Lyon, 1924-25.)

